

50

Int. Cl. 3:

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

C 07 D 295/00

C 07 D 211/64 C 07 D 243/08
C 07 D 217/14 C 07 D 265/30
C 07 C 97/10 A 61 K 31/24
A 61 K 31/12 A 61 K 31/415
A 61 K 31/535 A 61 K 31/33

B1

DE 29 22 488 A 1

[Bekanntmachung]

11

Offenlegungsschrift 29 22 488

20

Aktenzeichen: P 29 22 488.2

22

Anmeldetag: 1. 6. 79

23

Offenlegungstag: 11. 12. 80

30

Unionspriorität:

32 33 31

—

54

Bezeichnung: 2-Hydroxy-4-methyl-benzolverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung

70

Anmelder: Chem. pharmaz. Fabrik Dr. Hermann Thiemann GmbH, 4670 Lünen

72

Erfinder: Eiden, Fritz, Prof. Dr., 8000 München; Teupe, Ernst-Günther, Dr., 8380 Landau; Leister, Hans-Perer, 8033 Planegg; Mayer, Dieter, Prof. Dipl.-Chem. Dr., 4712 Werne

DE 29 22 488 A 1

DR.-ING. WALTER ABITZ
DR. DIETER F. MORF
DIPL.-PHYS. M. GRITSCHNEIDER

Patentanwälte

München, 1. Juni 1979

Postanschrift / Postal Address
Postfach 860109, 8000 München 86

Pienzenauerstraße 28
Telefon 983222
Telegramme: Chemindus München
Telex: (0) 523992

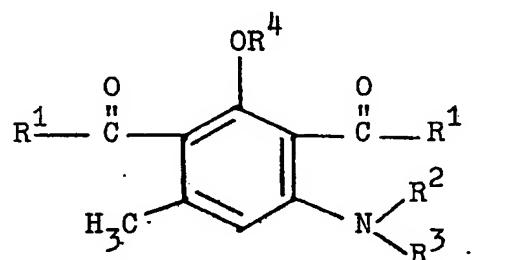
2922488

Chem. pharmaz. Fabrik
Dr. Hermann Thiemann GmbH

170479-1

Patentansprüche

1. 2-Hydroxy-4-methyl-benzolverbindungen der allgemeinen Formel



worin bedeuten

R¹ beide Methyl oder beide
OR⁵ mit R⁵ gleich C₁- bis C₄-Alkyl

R² und R³ C₁- bis C₄-Alkyl oder

R² + R³ + N Pyrrolidino

Piperidino

4-Cyano-4-phenyl-piperidino

Azepino

N-Methyl-1,4-diazepino

Morpholino

C₁- bis C₄-Dialkyl-morpholino

1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolino

einen Rest der allgemeinen Formel

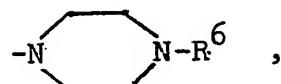
wobei R⁶ bedeutet

C₁- bis C₄-Alkyl

β-Hydroxyäthyl

Phenyl

C₁- bis C₄-Alkylphenyl



03005070241

C_1 - bis C_4 -Alkoxyphenyl
Halogenphenyl
Trifluormethylphenyl

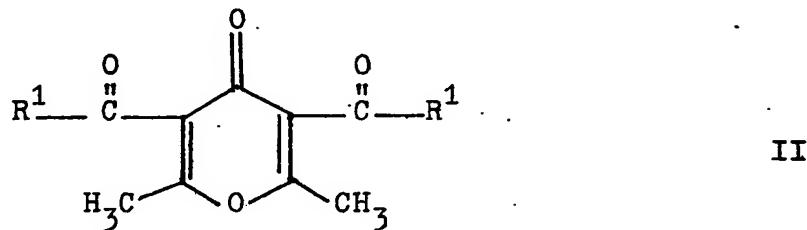
R^4 H

Methyl

Aethyl

und ihre Säureadditionssalze.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine 2,6-Dimethyl-4H-pyran-4-on-Verbindung der allgemeinen Formel



mit einem sekundären Amin der allgemeinen Formel



oder mit Pyrrolidin, Piperidin, 4-Cyano-4-phenyl-piperidin, Azepin, N-Methyl-1,4-diazepin, Morpholin, C_1 - bis C_4 -Dialkylmorpholin, 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin oder mit einer Piperazinverbindung der allgemeinen Formel



umsetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in an sich bekannter Weise an der Hydroxylgruppe methyliert oder äthyliert und/oder in ein Säureadditionssalz überführt.

170479-1

2922488

- 3 -

3. Verwendung der Verbindungen des Anspruches 1 bei der
Bekämpfung von Kreislauf- und Herzbeschwerden.

- 3 -

030050/0241

DR.-ING. WALTER ABITZ
DR. DIETER F. MORF
DIPL.-PHYS. M. GRITSCHNEDER

Patentanwälte

München, 1. Juni 1979

Postanschrift / Postal Address
Postfach 8601C9, 8000 München 86

Pienzenauerstraße 28
Telefon 983222
Telegramme: Chemindus München
Telex: (0) 523992

- 4 -

2922488

170479-1

CHEM. PHARMAZ. FABRIK
DR. HERMANN THIEMANN GMBH

Kirchstrasse 12-16, 4670 Lünen/Westf.

2-Hydroxy-4-methyl-benzolverbindungen, Verfahren zu
ihrer Herstellung und ihre Verwendung

030050/0241

- 5 -

Die Erfindung betrifft neue 2-Hydroxy-4-methyl-benzolverbindungen, die als Arzneimittel geeignet sind.

Die Erfindung ist in den Patentansprüchen definiert.

Die Reste R² und R³ können gleich oder verschieden sein.

R², R³ und R⁵ können Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl oder t-Butyl bedeuten und sind vorzugsweise Methyl oder Äthyl.

Wenn R² + R³ + N C₁- bis C₄-Dialkyl-morpholino bedeuten, so ist Dimethylmorpholino, insbesondere 2,6-Dimethylmorpholino, bevorzugt.

Wenn R⁶ einen substituierten Phenylrest bedeutet, so steht der Substituent vorzugsweise in m-Stellung zur Verknüpfungsstelle. Bedeutet R⁶ einen C₁- bis C₄-Alkylrest oder enthält R⁶ einen solchen Rest, so sind Methyl und Äthyl bevorzugt.

Bevorzugte Salze sind die Hydrohalogenide, Hydrogenmaleinate und Hydrogenfumarate.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind beispielsweise 2,6-Diacetyl-5-methyl-3-(4-cyano-4-phenyl-piperidino)-phenol vom F. 160 - 162 °C; 2-Hydroxy-6-methyl-4-(2,6-dimethyl-N-morpholino)-isophthalsäurediäthylester vom F. 63 - 65 °C; 2-Hydroxy-6-methyl-4-(N-1,2,3,4-tetrahydroisochinolino)-isophthalsäurediäthylester vom F. 121 - 123 °C; 2,6-Diacetyl-5-methyl-3-(4-benzyl-N-piperazino)-phenol vom F. 88 - 90 °C und 2-Hydroxy-6-methyl-4--(3-trifluormethylphenyl)-N-piperazino⁷-isophthalsäurediäthylester vom F. 109 - 111 °C.

- 6 -

Das als Ausgangsprodukt des erfindungsgemässen Verfahrens dienende 3,5-Diacetyl-2,6-dimethyl-4H-pyran-4-on (Verbindung der allgemeinen Formel II mit R^1 = Methyl) kann man nach der Verfahrensweise von Thomas und Lefèvre (Bull. Soz. Chim. Fr., Bd. 50 (2), Seite 193 (1888)) aus Kupferacetylacetonat und Phosgen synthetisieren. Zur Herstellung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II, in denen der Rest R^1 = OR^5 ist, kann man das Kupfersalz des entsprechenden Acetessigsäure-esters mit Phosgen nach der Methode von Conrad und Guthzeit (Ber. Dtsch. Chem. Ges., Bd. 19, Seite 22 (1886); Bd. 20, Seite 152 (1887)) herstellen. Der nach dieser Verfahrensweise hergestellte 2,6-Dimethyl-4H-pyran-4-on-3,5-dicarbonsäure-diäthylester hat einen F. 81 °C (Athanol).

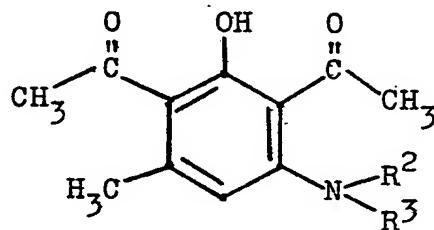
Geht man zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens von 3,5-Diacetyl-2,6-dimethyl-4H-pyran-4-on aus, so beträgt die Reaktionszeit im allgemeinen 0,5 bis 2 Stunden bei einer Temperatur von 50 bis 150 °C, insbesondere etwa 100 °C. Ein Lösungsmittel ist im allgemeinen nicht notwendig.

Geht man von Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II aus, in denen R^1 = OR^5 ist, so arbeitet man vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie Athanol, und erhitzt unter Rückfluss ca. 1 bis 50 Stunden. In manchen Fällen, z.B. bei Verwendung von 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinolin oder Dialkylmorpholinen, kann die Umsetzung auch ohne Lösungsmittel in der Schmelze erfolgen, wobei die Umsetzungszeit dann 1 bis 3 Stunden beträgt.

- 7 -

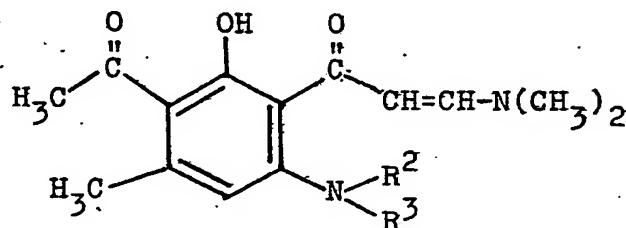
Die Säureadditionssalze erhält man durch Umsetzung mit einer Säure in bekannter Weise.

Man erhält durch die erfindungsgemäße Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin R¹ Methyl bedeutet, mit einem sekundären Amin erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel



I b

Diese kann man nach der Verfahrensweise von Föhlisch (Ber. Dtsch. Chem. Ges., Bd. 104, Seite 348 (1971)) mit einem Dimethylformamiddiacetal, beispielsweise dem Dimethylacetal oder Diisopropylacetal, zu Verbindungen der allgemeinen Formel

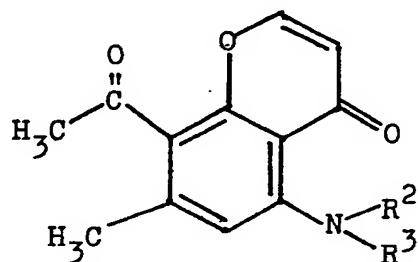


IV

-8-

umsetzen. So erhält man beispielsweise die Verbindung 1-Acetyl-3-(3-dimethylamino-acryloyl)-2-hydroxy-6-methyl-4-(piperidin-1-yl)-benzol vom F. 138 °C.

Setzt man dieses Enaminoketon (Verbindung der allgemeinen Formel IV) mit Säure, z.B. mit verdünnter Schwefelsäure, vorzugsweise in der Wärme, um, so erhält man Chromonverbindungen der allgemeinen Formel



V

Die Cyclisierung erfolgt nach der Vorschrift von Föhlisch (Ber. Dtsch. Chem. Ges., Bd. 104, Seite 348 (1971)). Eine so hergestellte Verbindung ist beispielsweise 8-Acetyl-7-methyl-5-(piperidin-1-yl)-4H-benzo[b]pyran-4-on vom F. 141 bis 142 °C.

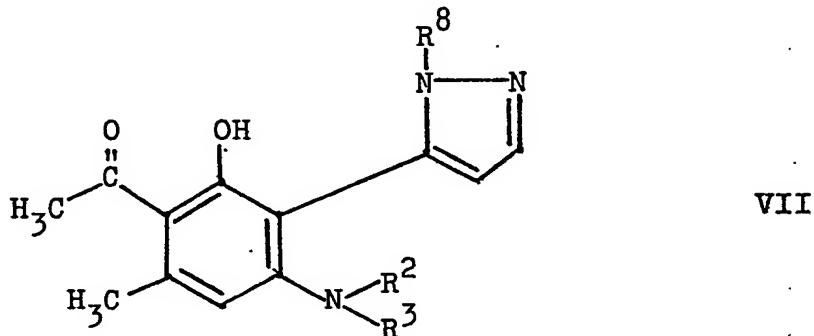
Die Chromonverbindungen (V) lassen sich mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel



VI

- 9 -

worin R^8 Wasserstoff, Methyl, Äthyl oder Phenyl bedeutet,
zu Benzolverbindungen der allgemeinen Formel



umsetzen. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise unter Rückfluss in einem Lösungsmittel, insbesondere Äthanol. Die Verfahrensdauer beträgt mehrere Stunden. Man kann so z.B. 1-Acetyl-2-hydroxy-6-methyl-3-(1-phenyl-pyrazol-5-yl)-4-(piperidin-1-yl)-benzol vom F. 142 °C, 1-Acetyl-2-hydroxy-6-methyl-3-(1-methyl-pyrazol-5-yl)-4-(piperidin-1-yl)-benzol vom F. 162 °C oder 1-Acetyl-2-hydroxy-6-methyl-3-(pyrazol-5-yl)-4-(piperidin-1-yl)-benzol vom F. 195 °C synthetisieren.

Die Benzolverbindungen (VII) kann man aber auch herstellen, indem man eine Enaminoketonverbindung (IV) unmittelbar mit einer Hydrazinverbindung (VI) in einem Lösungsmittel, vorzugsweise Äthanol, in Gegenwart einer Säure, z.B. Eisessig, umsetzt. Die Umsetzung erfolgt insbesondere in der Wärme, z.B. unter Rückfluss.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I haben vor allem Wirkungen auf Herz und Kreislauf. Auch die Verbindungen der allgemeinen Formel VII haben arzneiliche, vor allem Herz- und Kreislaufwirkungen.

-10-

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zu üblichen flüssigen oder festen Arzneimittelzubereitungen verarbeitet werden, beispielsweise zu Dragees, Tabletten, Suppositorien und Lösungen, auch für die Injektion. Hierzu werden übliche Träger- und Verdünnungsmittel und übliche Verfahrensweisen verwendet.

Die orale Einzeldosis beträgt 1 bis 10 mg/kg, die orale Tagesdosis beträgt 3 bis 30 mg/kg. Die parenterale Einzeldosis beträgt 0,1 bis 2 mg/kg, die parenterale Tagesdosis beträgt 0,3 bis 6 mg/kg.

B e i s p i e l 1

1,3-Diacetyl-2-hydroxy-4-methyl-6-(piperidin-1-yl)-benzol

2 g (0,01 Mol) 3,5-Diacetyl-2,6-dimethyl-4H-pyran-4-on werden ohne Lösungsmittel mit 950 mg (0,011 Mol) Piperidin 1 1/2 Stunden bei 100 °C gehalten. Nach Zugabe von wenig Äthanol kristallisiert die gesuchte Verbindung in gelblichen Kristallen; F. 95-96 °C; Ausb. 2,2 g (84 % d. Th.).

B e i s p i e l 2

1,3-Diacetyl-2-hydroxy-4-methyl-6-(pyrrolidin-1-yl)-benzol

2 g (0,01 Mol) 3,5-Diacetyl-2,6-dimethyl-4H-pyran-4-on werden mit 690 mg (0,011 Mol) Pyrrolidin nach der Verfahrensweise des Beispiels 1 behandelt. Gelbliche Kristalle aus Äthanol; F. 129 °C; Ausb. 1,8 g (71 % d. Th.).

B e i s p i e l 3

- 11 -

1,3-Diacetyl-2-hydroxy-4-methyl-6-(morpholin-4-yl)-benzol

2 g (0,01 Mol) 3,5-Diacetyl-2,6-dimethyl-4H-pyran-4-on werden mit 900 mg Morpholin nach der Verfahrensweise des Beispiels 1 behandelt.

Gelbliche Kristalle aus Äthanol; F. 78 °C; Ausb. 1,8 g (69 % d. Th.).

B e i s p i e l 41,3-Diacetyl-2-methyloxy-4-methyl-6-(piperidin-1-yl)-benzol

0,5 g (0,002 Mol) 1,3-Diacetyl-2-hydroxy-4-methyl-6-(piperidin-1-yl)-benzol werden nach der Vorschrift von Kostanecki (Ber. Dtsch. Chem. Ges., Bd. 35, Seite 1669 (1902)) mit Dimethylsulfat und KOH methyliert.

Farblose Kristalle aus Äthanol; F. 75 °C; Ausb. 480 mg (93 % d. Th.).

B e i s p i e l 52-Hydroxy-4-methyl-6-(piperidin-1-yl)-benzol-1,3-dicarbon-säure-diäthylester

2 g (0,0074 Mol) 2,6-Dimethyl-4H-pyran-4-on-3,5-dicarbon-säurediäthylester werden mit 1,9 g (0,0223 Mol) Piperidin in 5 ml Äthanol 1 Stunde rückfliessend erhitzt. Nach dem Abkühlen farblose Kristalle aus Äthanol; F. 56 °C; Ausb. 1,4 g (58 % d. Th.).

Ende der Beschreibung